 doi 10.3969/j.issn.1673-4254.2015.12.25 J South Med Univ, 2015, 35(12): 1792-1796

临床研究

肾上腺皮质腺瘤、嗜铬细胞瘤的CT影像与生化指标的相关性

姚 睿，胡卫列，钱 民，张利朝，赵永斌
第二军医大学广州临床医学院//广州军区广州总医院泌尿外科，广东 广州 510000

摘要：目的 探讨肾上腺皮质腺瘤、嗜铬细胞瘤CT影像与相关生化指标的特点及相关性。**方法** 回顾性收集209例肾上腺良性肿瘤CT表现与皮质醇节律、高血压卧立位试验及24 h尿甲氧基两项等数据，对比分析各良性肿瘤CT影像与生化指标之间的关系。**结果** 53例皮质醇腺瘤、65例醛固酮腺瘤、45例无功能腺瘤及46例嗜铬细胞瘤的平扫CT值分别为17.25±1.81，14.52±1.57，12.20±2.05，42.42±0.97 HU；增强CT值（动脉期）分别为47.82±3.07，39.23±2.37，45.35±6.46，104.93±5.84 HU；差值（增强CT值－平扫CT值）分别为30.58±2.29，24.71±1.55，33.15±5.18，62.51±5.73 HU；皮质醇腺瘤组患者自变量平扫CT值分别与16点、24点皮质醇水平呈正相关；增强CT值分别与16点、24点皮质醇水平呈正相关；嗜铬细胞瘤组患者，自变量增强CT值及差值与24 h尿甲氧基肾上腺素、去甲肾上腺素之间均呈相关。其余各组常见良性肿瘤CT值和生化指标相关性分析未发现统计学意义。**结论** CT值在肾上腺腺瘤与嗜铬细胞瘤的鉴别诊断上有重要价值，结合生化指标能减少嗜铬细胞瘤的误诊和漏诊。

关键词：肾上腺皮质腺瘤；嗜铬细胞瘤；生化指标；CT

Correlation between CT image presentations and biochemical indexes in adrenal adenomas and pheochromocytomas

YAO Rui, HU Weilie, QIAN Min, ZHANG Lichao, ZHAO Yongbin
Department of Urology, General Hospital of Guangzhou Military Command, Second Military Medical University, Guangzhou 510000, China

Abstract: Objective To investigate the correlation between CT image presentations and biochemical indexes in adrenal adenomas and pheochromocytomas. **Methods** We retrospectively analyzed the CT features, cortisol rhythm, supine and orthostatic hypertension and 24-h urine methoxy in 209 patients with benign adrenal tumors. The relationship between CT findings and the biochemical indexes were analyzed in patients with different benign adrenal tumors. **Results** The 209 cases analyzed included 53 cases of cortisol adenoma, 65 cases of aldosterone adenoma, 45 cases of non-functional adenoma and 46 cases of pheochromocytomas. The plain CT scan values of the 4 groups were 17.25±1.81, 14.52±1.57, 12.20±2.05, 42.42±0.97 HU, enhanced CT values (arterial phase) were 47.82±3.07, 39.23±2.37, 45.35±6.46, and 104.93±5.84 HU, respectively, and the differences between CT scan and enhanced CT values were 30.58±2.29, 24.71±1.55, 33.15±5.18, and 62.51±5.73 HU, respectively. In cortisol adenoma group, cortisol levels measured at 16:00 and 24:00 were positively correlated with plain CT scan value (r=0.506, P=0.0001; r=0.504, P=0.0001) and enhanced CT value (r=0.514, P=0.0001; r=0.554, P=0.0001). In pheochromocytoma group, plain scan CT value and the difference between plain and enhanced CT scan value were correlated with 24-h urine methoxy adrenaline (ρ=0.342, 0.350; P=0.020, 0.017, respectively) and norepinephrine (ρ=0.419, 0.412; P=0.004, 0.004, respectively). **Conclusion** Plain and enhanced CT scan values and their combination have important value in differential diagnosis of adenoma and pheochromocytoma tumor, CT values combine with biochemical indexes can reduce misdiagnosis and missed diagnosis of pheochromocytoma.

Key words: adrenal; adenomas; pheochromocytomas; biochemical indexes; CT

肾上腺肿瘤是肾上腺常见疾病，肾上腺肿瘤的发现通常因为患者出现一些常见的激素过量分泌的临床综合征，引起一系列的临床症状和体征来医院就诊，再进一步行影像学检查加以定位诊断。随着现代成像技术的不断进步与广泛应用，目前肾上腺肿瘤也越来越多的被影像学检查首先发现，CT是诊断与评价肾上腺肿瘤的最常用影像学方法之一，这些偶发肿瘤大多没有特异性的临床症状[1]。国内学者认为：平扫CT值在肾上腺腺瘤与非腺瘤的鉴别诊断上有重要价值，但其阈值为15~25 HU不等，其敏感性、特异性、准确率各异[2-3]。国外学者推荐的阈值则为10 HU，并认为：肿瘤的基线衰减值更高，建议考虑延迟增强CT的研究，但尚未得出结论[4]。而肾上腺肿瘤的相关激素的生化检查可以反映肿瘤生物学行为，我们会检测肿瘤的相关生化指标试验，明确其肿瘤功能及性质，决定治疗方式。同样，实际临床工作中，生化指标的检验也存在假阳性和假阴性率，误诊及漏诊偶有发生，一旦出现上述情况，患者及术

收稿日期：2015-06-24
作者简介：姚 睿，医师，E-mail: yaorui2667@sina.com
通信作者：胡卫列，主任医师，E-mail: huwl-mr@vip.sina.com

者在手术中承担的风险将陡然增大。因此，考虑肾上腺肿瘤影像检查与激素的生化指标在肾上腺肿瘤的定位定性诊断中有着重要地位，而有关肾上腺肿瘤CT表现与激素生化关系之间的研究少见报道，我们将两者结合，研究了肾上腺皮质腺瘤、嗜铬细胞瘤CT与相关生化指标的相关性，用以进一步提高诊断的准确性。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取广州军区广州总医院2004年1月~2014年7月期间通过手术病理证实为肾上腺肿瘤的患者共209例。临床表现和体征为头痛、头晕、心悸、多汗、耳鸣、肌肉无力、抽搐、乏力、暂时性麻痹、肢体麻木、向心性肥胖、面部多脂质、皮肤紫纹等。所入选的肾上腺肿瘤患者均收集皮质醇节律、高血压卧立位试验及24 h尿甲氧基肾上腺素、去甲肾上腺素数据。

1.2 CT检查

采用德国SIEMENS双源64层CT机（somatom definition）进行扫描，参数选择：120 kV，300 mAs，Care Dose 4D打开，准直器：64×0.6 mm，螺距：0.75；图像重建：层厚1 mm，窗宽250~350，窗位35~50。使用MEDREO高压注射器，经肘静脉穿刺注射非离子型对比剂碘海醇，对比剂：320 mgI/mL，流速：2.5~3 mL/s，剂量：体质量1.5 mL/kg，先进行平扫，扫描范围自膈顶至双肾下极，使用对比剂跟踪自动触发技术，在对比剂进入主动脉时自动启动扫描，得到动脉期图像（显示动脉血管最佳），延时35 s，得到门脉期图像，延迟60 s，得到排泄期图像。

1.3 影像分析

应用西门子图像后处理工作站（MMWP V34A）。2名放射医师分别对病灶进行盲法测量。先确定平扫CT及增强CT的各时间点肿瘤最大径层面及相邻上、下层面，圈选兴趣区（ROI），选择均值的椭圆形ROI，避开明显可见的血管影、坏死、囊变、出血区及钙化区，取上述连续3个层面上的结节ROI测量CT平扫和增强平均值，平扫及强化层面的测量范围尽量保持一致，并计算差值（增强后CT值减去平扫CT值）。

1.4 各项生化指标测定

1.4.1 皮质醇节律测定　分别于上午8：00、中午12：00、下午16：00、采静脉血送检验科采用电化学发光法测定各点血清皮质醇浓度。

1.4.2 高血压卧立位试验　钠钾平衡饮食条件下卧位过夜，次日上午8：00空腹卧位取血后立即肌注呋塞米（速尿）40 mg（明显消瘦者按0.7 mg/kg体质量计算），然后站立活动2 h，于上午10：00立位取血，送检验科分别用放射免疫分析法测定外周血浆肾素活性（PRA）、血管紧张素Ⅱ（ATⅡ）、醛固酮（PAC）浓度。

1.4.3 尿甲氧基肾上腺素、去甲肾上腺素测定　标本收集：留取24 h尿液（上午8:00-次日上午8:00），在留尿容器中提前加入浓盐酸作为防腐剂，留尿完毕，记录全部尿液的体积，混匀后取10 mL装入含有抗氧化剂的标本管中送检验科采用ELISA（DIAGNOSTIKA GMBH）测定。

1.5 统计分析

应用统计软件SPSS 13.0对所有数据进行分析。各相关参数以均数±标准误表示。所有数据进行方差齐性检验及正态性分布检验，服从正态分布且方差齐性的多组间均数比较采用单因素方差分析，进一步两两比较采用Bonferroni法，非正态分布的数据采用非参数分析。阈值分析采用受试者工作特征（ROC）曲线分析方法（MedCalc软件），计算ROC曲线下面积，并根据ROC曲线的敏感度和特异性决定最佳临界值。正态分布数据采用Pearson相关分析，非正态分布数据采用Spearman相关分析。$P<0.05$为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况

2.2 CT值

嗜铬细胞瘤组平扫CT值显著高于皮质醇腺瘤、醛固酮腺瘤及无功能腺瘤组，有统计学差异（P值均<0.05）；同样的趋势也出现在了增强CT值及差值中（P值均为<0.05，表2）。以平扫CT值来区分腺瘤和嗜铬细胞瘤，进行ROC分析后得出曲线下面积（AUC）为0.978，平扫CT阈值为>29 HU时，敏感度为100%，特异度为84.7%；以增强CT值来区分腺瘤和嗜铬细胞瘤，进行ROC分析后得出曲线下面积（AUC）为0.929，增强CT阈值为>54 HU时，敏感度为97.8%，特异度为76.7%。平扫CT值同时结合增强CT值来区分腺瘤和嗜铬细胞瘤，首先构建平扫CT值和增强CT值为协变量的二元Logistc回归模型，$\ln\left[p/(1-p)\right]=\beta_0+\beta_1X_1+\cdots+\beta_pX_p$得出方程：In［p/（1-p）］=-12.792＋0.335×平扫CT值＋0.007×增强CT值，方程为$\ln\left[p/(1-p)\right]=-12.993+0.335\times$平扫$CT$值$+0.007\times$增强$CT$值，以所产生的预测概率进行ROC分析，曲线下面积（AUC）为0.978，此时模型阈值为>0.07289，敏感度为100%，特异度为84.7%。

2.3 皮质醇节律

皮质醇腺瘤组血浆上午8：00、下午16：00及24：00皮质醇水平均显著高于醛固酮腺瘤、无功能腺瘤患者、嗜铬细胞瘤组，其差异有统计学意义（P均<0.05，表3）。

2.4 高血压卧立位试验

卧位及立位醛固酮水平，醛固酮腺瘤组显著高于皮质醇腺瘤、无功能腺瘤及嗜铬细胞瘤组（P均<0.05），而皮质醇腺瘤、无功能腺瘤及嗜铬细胞瘤患者之间比较无

表1 肾上腺肿瘤患者一般情况

Tab.1 Clinical characteristics of the included patients with adrenal tumors(*Mean*±*SE*)

Diagnosis	Number of cases(case)	Age(year)	Gender(male/female)	Unilateral	Bilateral	Average diameter(mm)
Cortisol adenomas	53	47.64±1.57	22/31	53	-	21.98±1.15
Aldosterone adenomas	65	45.23±1.43	30/35	65	-	17.27±0.86
Non-functional adenoma	45	48.69±1.32	21/24	45	-	26.16±1.00
Pheochromocytomas	46	42.46±2.12	32/14	46	-	42.85±2.33

表2 各组肾上腺肿瘤平扫、增强CT值及差值比较(HU)

Tab.2 Comparison of CT value, enhanced CT value and their differencebetween different groups(HU, *Mean*±*SE*)

Group	CT value	Enhanced CT value	Enhanced CT value-CT value
Cortisol adenomas	17.25±1.81△	47.82±3.07△	30.58±2.29△
Aldosterone adenomas	14.52±1.57△	39.23±2.37△	24.71±1.55△
Non-functional adenoma	12.20±2.05△	45.35±6.46△	33.15±5.18△
Pheochromocytomas	42.42±0.97□*☆	104.93±5.84□*☆	62.51±5.73□*☆

□ P<0.05 when compared to cortisol adenomas; ☆ P<0.05 when compared to non-functional adenoma; *P<0.05 when compared to aldosterone adenomas; △P<0.05 when compared to pheochromocytomas.

表3 各组肾上腺肿瘤皮质醇节律比较(nmol/L)

Tab.3 The comparisonofcortisolrhythm between different groups(nmol/L, *Mean*±*SE*)

Group	8 am	4 pm	12 pm
Cortisol adenomas	619.98±18.65*☆△	411.14±19.48*☆△	350.83±26.58*☆△
Aldosterone adenomas	402.66±16.23□	251.91±14.56□	113.48±10.51□
Non-functional adenoma	339.92±13.03□	196.34±9.56□	92.26±8.52□
Pheochromocytomas	420.11±23.32□	256.78±22.46□	148.18±53.21□

□P<0.05 compared to cortisol adenomas; ☆P<0.05 compared to non-functional adenoma; * P<0.05 compared to aldosterone adenomas; △P<0.05 compared to pheochromocytomas.

统计学差异(P>0.05,表4)。

2.5 24 h甲氧基肾上腺素

嗜铬细胞瘤组尿甲氧基两项均显著高于其余3组患者(P均<0.05),而皮质醇腺瘤、醛固酮腺瘤及无功能腺瘤患者之间比较无统计学差异(P>0.05,表5)。

表4 各组肾上腺肿瘤高血压卧立位比较

Tab.4 The comparison of supine and orthostatic hypertension between different groups(*Mean*±*SE*)

Group	Renin(supine position, μg/L)	Renin (orthostatic position, μg/L)	Angiotensin Ⅱ (supine position, μg/L)	Angiotensin Ⅱ (orthostatic, μg/L)	Aldosterone (supine position, ng/L)	Aldosteron (orthostatic, ng/L)
Cortisol adenomas	0.78±0.09△	3.37±0.39*☆△	52.42±2.14	79.49±3.31☆*	96.25±4.83*	166.24±5.32*
Aldosterone adenomas	0.50±0.04△	1.01±0.14□☆△	53.04±3.09△	69.40±5.54□△	255.45±11.63□☆△	293.22±9.84□☆△
Non-functional adenoma	0.59±0.09△	1.69±0.20□*△	44.70±2.08△	62.20±2.64□△	106.86±5.66*	155.66±8.70*
Pheochromocytomas	2.35±0.32□*☆	6.59±0.54□*☆	68.56±7.38*☆	122.91±12.68*☆	127.63±7.84*	167.45±10.18*

□P<0.05 compared to cortisol adenomas; ☆P<0.05 compared to non-functional adenoma; *P<0.05 compared to aldosterone adenomas; △P<0.05 compared to pheochromocytomas.

表5 各组肾上腺肿瘤甲氧基肾上腺素比较

Tab.5 The comparison of 24 h urine metanephrines between different groups(μg/24 h, *Mean±SE*)

Group	24 h urine methoxy norepinephrine	24 h urine methoxy adrenaline
Cortisol adenomas	290.11±18.39△	188.68±13.52△
Aldosterone adenomas	277.28±18.18△	145.45±14.37△
Non-functional adenoma	240.41±13.60△	137.10±12.01△
Pheochromocytomas	2646.77±238.91□*☆	2053.10±202.49□*☆

□*P*<0.05 compared to cortisol adenomas; ☆*P*<0.05 compared to non-functional adenoma; **P*<0.05 compared to aldosterone adenomas; △*P*<0.05 compared to pheochromocytomas.

2.6 CT值与各生化指标的相关性

2.6.1 CT值与皮质醇节律的关系 皮质醇腺瘤组自变量平扫CT值与下午16:00、24:00皮质醇水平呈正相关，r=0.506、r=0.504，增强CT值与下午16:00、24:00皮质醇水平呈正相关，r=0.514、r=0.554，P均<0.05。而醛固酮腺瘤、无功能腺瘤及嗜铬细胞瘤组平扫及增强CT值与皮质醇节律水平无相关性。

2.6.2 CT值与高血压卧立位试验的关系 各组患者平扫及增强CT值与高血压卧立位试验各指标水平之间的相关性，均没有统计学意义(P均>0.05)。

2.6.3 CT值与24 h尿甲氧基两项的关系 嗜铬细胞瘤患者中，自变量增强CT值与24 h尿甲氧基肾上腺素、去甲肾上腺素之间有正相关性，相关系数rho分别为0.342，0.419，P均<0.05；差值与24 h尿甲氧基肾上腺素、去甲肾上腺素之间均有正相关性，rho分别为0.350，0.412，P均<0.05。

3 讨论

近年来肾上腺肿瘤的检出率较前不断提高。常见的肾上腺肿瘤主要以良性多见，如皮质的皮质醇腺瘤、醛固酮腺瘤、无功能腺瘤，髓质中的嗜铬细胞瘤等。诊断上往往遵循内分泌疾病共有的一些规律，主要从功能学定性和解剖学定位两方面来考虑，肾上腺肿瘤CT检查与激素的生化指标对于肾上腺肿瘤的定位定性诊断十分重要。

研究发现：以平扫值29 HU或增强值54 HU作为阈值，有很高的特异度，敏感度也相对较高，平扫和增强CT值对于皮质腺瘤和嗜铬细胞瘤的早期鉴别诊断有重要意义。

国内有学者曾通过对15例嗜铬细胞瘤患者资料回顾发现，NE、E增高程度与肿瘤增强CT差值呈正相关[5]。我们对46例嗜铬细胞瘤患者研究发现，24 h尿甲氧基肾上腺素、去甲肾上腺素与增强CT值、差值分别呈轻度相关和中度相关。分析原因，可能是肿瘤血供越丰富，分泌功能越强，分泌的去甲肾上腺素、肾上腺素越多，在儿茶酚甲基转移酶和甲基供体-s-腺苷甲硫氨酸的作用下，被降解为甲氧基肾上腺素和甲氧基去甲肾上腺素也越多；同时肿瘤间质存在丰富的毛细血管和血窦[6-7]，增强后造影剂很快进入肿瘤内，并持续存留，使肿瘤早期即明显强化而且持续强化[8]，因此二者存在相关性。尿甲氧基两项测定被认为是诊断嗜铬细胞瘤最有价值的试验，其敏感性和特异性分别为95%左右[9-10]，存在假阴性率。研究结果增强CT值、差值与尿甲氧基两项呈正相关，对于我们临床中CT发现肿瘤早期没有典型症状，尿甲氧基两项正常的假阴性患者，如果CT提示平扫CT值(>29 HU)、增强CT值高或与平扫差值大，则不能排除嗜铬细胞瘤的可能，需进一步监测激素生化指标，这有助于我们降低假阴性率，提高嗜铬细胞瘤患者的检出率，减少漏诊。同样对于临床中部分实际为肾上腺皮质腺瘤，生化检查尿甲氧基两项高于正常值的假阳性患者，我们同样可以结合CT检查，如果平扫CT值(<29 HU)、增强CT值低或与平扫差值小，则提示嗜铬细胞瘤可能性小，有助于我们降低假阳性率，减少误诊。

本研究首次发现，皮质醇腺瘤组患者平扫CT值、增强CT值与下午16:00、24:00皮质醇水平呈中度正相关。其中24:00(午夜)血浆皮质醇因受干扰因素少，能更准确的反应皮质醇腺瘤的分泌情况，更具研究意义。在一般情况下，腺瘤可以分为两大类：高脂质腺瘤和低脂质腺瘤。脂肪含量的高低决定了腺瘤的CT表现，腺瘤的含脂量与CT值呈负相关[11]。腺瘤中超过70%的都是高脂质腺瘤，由于高脂质含量，在CT平扫中它的CT值较低。但另有约30%的腺瘤因含有的脂质少，在CT平扫时会呈现较高的CT值[11-12]。结合病理分析，皮质醇腺瘤平扫值与血浆皮质醇水平的中度相关，我们推测可能与束状带中透明的、富于脂质皮质细胞被胞浆嗜伊红的致密细胞所替代有关[13]。与嗜铬细胞瘤相同的是，皮质醇腺瘤患者增强CT值与血浆皮质醇也呈中度相关，同样考虑是由于肿瘤间质中血窦较多、血运丰富的缘故[14]。

此外，本研究中醛固酮腺瘤CT值与卧立位血浆醛固酮水平之间未发现相关性。究其原因，可能是由于醛

固酮腺瘤多为小腺瘤,体积较小,加之部分患者入院前有口服螺内酯等醛固酮受体拮抗剂的用药史,可能对研究结果的亦存在影响[15-16]。

本研究属于单中心的回顾性研究,样本量较小,部分病例在行CT检查时未行静脉期和延迟期测量,因此我们此次研究未能完整统计肾上腺肿瘤CT静脉期、延迟期及廓清率与生化指标相关性。

参考文献:

[1] Ctvrtlik F, Koranda P, Tichy T. Adrenal disease: a clinical update and overview of imaging. A review[J]. Biomed Pap of Fac Univ Palacký, Olomouc Czech Repub, 2014, 158(1): 23-34.

[2] 刘永强, 方 春. CT值在肾上腺腺瘤诊断中的应用价值及其阈值选择[J]. 放射学实践, 2009, 24(10): 1114-6.

[3] 陈雅童, 赵佳晖, 王永兴, 等. 平扫CT值在常见肾上腺肿瘤鉴别诊断中的应用价值[J]. 临床泌尿外科杂志, 2012(1): 29-32.

[4] Terzolo M, Stigliano A, Chiodini I, et al. AME position statement on adrenal incidentaloma[J]. Eur J Endocrinol, 2011, 164(6): 851-70.

[5] 胡丽丽, 郭 华, 高剑波. 多层螺旋CT及生化检查对嗜铬细胞瘤的诊断[J]. 实用放射学杂志, 2010, 26(6): 48.

[6] Birnbaum BA, Hindman N, Lee J, et al. Multi-detector row CT attenuation measurements: assessment of intra- and interscanner variability with an anthropomorphic body CT phantom[J]. Radiology, 2007, 242(1): 109-19.

[7] Jhaveri KS, Wong F, Ghai S, et al. Comparison of CT histogram analysis and chemical shift MRI in the characterization of indeterminate adrenal nodules[J]. AJR Am J Roentgenol, 2006, 187(5): 1303-8.

[8] 陈 雁, 欧阳汉, 张 洵. 肾上腺嗜铬细胞瘤MRI与病理学表现的相关性研究[J]. 中国医学影像技术, 2007, 23(2): 239-41.

[9] Lenders JM, Pacak K, Walther MM, et al. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma:which test is best[J]. JAMA, 2002, 287(11): 1427-34.

[10] Kim HJ, Lee JI, Cho YY, et al. Diagnostic accuracy of plasma free metanephrines in a seated position compared with 24-hour urinary metanephrines in the investigation of pheochromocytoma[J]. Endocr J, 2015, 62(3): 243-50.

[11] Korobkin M, Giordano TJ, Brodeur FJ, et al. Adrenal adenomas: relationship between histologic lipid and CT and Mr findings[J]. Radiology, 1996, 200(3): 743-7.

[12] Boland GL, Blake MA, Hahn PF, et al. Incidental adrenal lesions: principles,techniques,and algorithms for imaging characterization 1[J]. Radiology, 2008, 249(3): 756-75.

[13] Nakajo M, Jinguji M, Fukukura Y, et al. FDG-PET/CT and FLT-PET/CT for differentiating between lipid-poor benign and malignant adrenal tumours[J]. Eur Radiol, 2015, 25(12): 3696-705.

[14] Tsirlin A, Oo Y, Sharma R, et al. Pheochromocytoma: a review[J]. Maturitas, 2014, 77(3): 229-38.

[15] Jun JH, Ahn HJ, Lee SM, et al. Is preoperative biochemical testing for pheochromocytoma necessary for all adrenal incidentalomas[J]. Medicine (Baltimore), 2015, 94(45): e1948.

[16] Park SY, Oh YT, Jung DC, et al. Prediction of adrenal adenomas with hypercortisolism by using adrenal computed tomography: emphasis on contralateral adrenal thinning[J]. J Comput Assist Tomogr, 2015, 39(5): 741-6.

(编辑:孙昌朋)